



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2015

---

## **Fett für einmal gesund**

Degrandi, Colette ; Winter, Andreas ; Dullenkopf, Alexander ; Reichert, Cornelia

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-121490>

Journal Article

Accepted Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Degrandi, Colette; Winter, Andreas; Dullenkopf, Alexander; Reichert, Cornelia (2015). Fett für einmal gesund. Swiss Medical Forum, 15(11):260-262.

## **Fett für einmal gesund – Fettemulsion als Antidot bei einer Mischintoxikation**

Degrandi C. Winter A. Dullenkopf A. Reichert C.

### **Einleitung**

Die intravenöse Lipidemulsion (ILE) als Rescue-Therapie hat sich bei lebensbedrohlicher Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika etabliert (1). Auch bei Kardiotoxizität durch andere fettlösliche Medikamente wurde wiederholt über gutes Ansprechen berichtet. Bei der Therapie von Intoxikationen mit Lipidpräparaten handelt es sich allerdings um einen „Off-Label-Use“. Wir stellen den Fall einer Mischintoxikation mit Trimipramin, Quetiapin und Flurazepam vor, bei dem sich die Patientin nach ILE hämodynamisch rasch stabilisierte.

### **Fallbeschreibung**

Eine 43-jährige Schweizerin mit rezidivierender depressiver Störung wird vom Lebenspartner kurz vor 18.00 Uhr reaktionslos im Bett liegend aufgefunden. Leere Blister von Seroquel® (Quetiapin) und Dalmadorm® (Flurazepam), sowie eine leere Dose Surmontil® (Trimipramin) suggerieren die Einnahme dieser Medikamente. Der aufgebotene Notarzt sieht eine tachypnoeische Patientin (Atemfrequenz 25/min) mit einer pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung von 80%, GCS 3 und weiten, nicht lichtreagiblen Pupillen, worauf die Intubation erfolgt. Die Patientin ist normokard und hypoton mit einem mittleren arteriellen Druck (MAP) von 40mmHg. Neben bolusweiser Gabe von Ephedrin und Noradrenalin wird einmalig erfolglos 0.5mg Flumazenil i.v. verabreicht.

Nach Ankunft im Schockraum um 19.10 Uhr werden weiter bolusweise Noradrenalin und Adrenalin, jeweils in steigender Dosierung bis 40 resp. 50µg i.v., verabreicht, mit nur geringem Effekt. Eine computertomographische Untersuchung des Schädels zeigt keine Pathologien. Das toxikologische Screening auf Barbiturate, Amphetamine, Cocain, Opiate und Methadon ist negativ. Ein zentraler Venenkatheter und ein Arterienkatheter werden installiert. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine metabolische Azidose mit einem pH von 7,24 und einem negativen Base Excess (BE) von 11,7. Im Elektrokardiogramm (EKG) sieht man einen normokarden Sinusrhythmus mit einem atrioventrikulären Block 1. Grades und eine Verlängerung der QTc-Zeit auf 541ms, sowie eine Verbreiterung des QRS-Komplexes auf 132ms.

In Rücksprache mit dem Schweizerisch Toxikologischen Informationszentrum (STIZ) wird 50mmol Natrium Bicarbonat (NaBic) i.v. verabreicht. Hierunter normalisieren sich pH und BE vorübergehend. Unter hoher Flüssigkeitszufuhr und Verabreichung von Noradrenalin bis zu 25µg/min stabilisiert sich der MAP mit Werten zwischen 60 und 85mmHg. Die transthorakale Echokardiographie zeigt eine normale linksventrikuläre Auswurfsfraktion. 11 Stunden nach Ankunft im Spital kommt es wiederholt zu hämodynamisch relevanten Breitkomplexarrhythmien mit MAP Werten um 50mmHg. Die QTc-Zeit beträgt 571ms und der QRS Komplex ist auf 188ms verbreitert. Nach erneuter Verabreichung von NaBic 50mmol i.v. steigt der MAP kurzzeitig leicht an und sinkt dann wieder auf Werte um 40mmHg. Zu diesem Zeitpunkt wird Noradrenalin kontinuierlich (45µg/min) und zusätzlich bolusweise benötigt.

Nach erneuter Rücksprache mit dem STIZ wird um 7.30 Uhr ein Bolus von 75ml 20%-igem Lipofundin® verabreicht, anschliessend werden weitere 175ml infundiert. Ausserdem werden noch zwei Mal NaBic 50mmol i.v. verabreicht.

Schon während der Infusion von Lipofundin® kommt es zu einer Stabilisierung des Blutdruckes. Nach Beendigung der ILE-Therapie werden im EKG ein schmalerer QRS-Komplex von 128ms und eine kürzere QTc-Zeit von 534ms gemessen.

Das Noradrenalin kann über die folgenden Stunden ausgeschlichen und um 18.30 Uhr gestoppt werden. Bei einer Plusbilanz von 11 Litern wird die Eigendiurese mittels Furosemid i.v. unterstützt.

Am nächsten Morgen wird die Patientin extubiert. Am Abend muss sie wegen respiratorischer Erschöpfung erneut intubiert werden. Bei Verdacht auf eine Aspirationspneumonie wird für insgesamt 9 Tage antibiotisch behandelt. Nach der Reintubation ist die Patientin intermittierend agitiert und muss sediert werden. Vier Tage später kann sie definitiv extubiert werden.

Die initial deutlich erhöhten Leber-, Pankreas-, Cholestase-, und Nierenretentionsparameter sinken im Verlauf und sind bei der Verlegung noch leicht erhöht.

Nach 14 tägiger Hospitalisation auf der Intensivstation kann die Patientin in ordentlichem Allgemeinzustand in eine stationäre psychiatrische Weiterbehandlung entlassen werden.

## **Diskussion**

Die ILE ist eine neue Therapieoption mit guten ersten Erfolgen bei Kardiotoxizität durch fettlösliche Medikamente (1). In Tierstudien wurde gezeigt, dass die Gabe einer Lipidinfusion die Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika aufheben kann. Bald darauf folgten Fallberichte mit eindrucklicher Wirkung bei lebensbedrohlicher Kardiotoxizität durch Lokalanästhetika beim Menschen. Aufgrund dieser guten Wirkung wurde die Lipidinfusion auch bei kardiotoxischen Symptomen durch weitere Medikamente angewendet, unter anderem bei Intoxikationen mit Calciumkanalblockern, Betablockern, Trizyklika, Flecainid und Kokain. Angewendet wurde die ILE aber auch bei anderen schweren Symptomen wie z.B. Koma nach Überdosierungen mit Medikamenten wie Quetiapin, Sertralin und Olanzapin (siehe auch [www.lipidrescue.org](http://www.lipidrescue.org)).

Der Octanol-Wasser-Verteilungs-Koeffizient (logP) sagt aus, wie lipophil eine Substanz ist. Substanzen mit einem logP >2 werden als geeignet für die antidotale Therapie mit ILE angesehen (1).

Verschiedene Wirkmechanismen der ILE werden in der Literatur diskutiert. Im Blut kommt es zu einem „Lipid sink“ mit Umverteilung lipidlöslicher Medikamente in die Lipidpartikel, intrazellulär wird die Aufnahme von Fettsäuren in die Mitochondrien verbessert und gewisse zytoprotektive Mechanismen werden aktiviert, zudem kommt es zu einer Modulierung der Natriumkanäle an den Membranen (1).

Unerwünschte Wirkungen nach Anwendung von ILE sind bis jetzt nur wenige beschrieben worden. Bei einigen Patienten trat eine transiente Pankreatitis auf. In einzelnen Fällen kam es bei Patienten, die allerdings bereits lebensbedrohliche Symptome aufwiesen, zu einer reanimationspflichtigen Asystolie direkt nach Verabreichung der Lipidemulsion. Andererseits wurden auch Fälle mit massiver Überdosierung von Lipiden beschrieben, ohne dass es zu unerwünschten Wirkungen kam.

Trimipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum. Es hat ein grosses Verteilungsvolumen (ca. 30L/kg) und ist lipophil (logP 2-4). Bei der Trimipraminvergiftung kommt es zu ZNS-Depression, Herzrhythmusstörungen, und Krampfanfällen. Bradyarrhythmien mit breiten QRS-Komplexen und schwere Hypotonie sind typische Symptome bei schweren Trizyklika-Intoxikationen. Todesfälle auf Grund von therapierefraktären Herzrhythmusstörungen sind beschrieben (2).

Am Herz führt Trimipramin zu einer Konfigurationsänderung der schnellen Na-Kanäle mit negativ dromotroper und negativ inotroper Wirkung. Es ist schwach basisch und liegt in saurem Milieu vermehrt in ionisierter Form vor, welche stark an die Na-Kanäle bindet. Durch Alkalinisierung löst sich Trimipramin von den Na-Kanälen und die nichtionisierte Form diffundiert ins Fettgewebe.

Quetiapin ist ein atypisches Neuroleptikum. Das Verteilungsvolumen liegt bei 6-14 L/kg und der logP bei 2.9. Bei einer Quetiapinvergiftung kommt es zu leichter Hypotonie, Sinustachykardie und ZNS-Depression, oft alternierend mit Agitation. Rhythmusstörungen und Krampfanfälle wurden selten in hohen Dosen beschrieben (3).

Flurazepam gehört zu den Benzodiazepinen. Bei Überdosierung kommt es zu ZNS-Depression und einem leichten BD-Abfall, paradoxe Reaktionen sind möglich. Kardiotoxische Symptome sind nicht beschrieben. Der logP von Flurazepam ist 3.8.

Die schweren kardialen Symptome bei unserer Patientin wurden in erster Linie durch Trimipramin verursacht, während die ZNS-Depression durch Flurazepam und Quetiapin verstärkt worden sein dürfte. Die erneute Verschlechterung der kardialen Situation 11 Stunden nach Einweisung ist vereinbar mit einer schweren Trimipraminvergiftung. In einer Studie hielt die QRS Verbreiterung bei Intoxikationen mit Trizyklika im Mittel 19.3 Stunden an (range 3-78h) (4). Wegen des ungenügenden Ansprechens auf die wiederholte Gabe von NaBic wurde eine Lipidinfusion verabreicht. Schon während der Infusion stabilisierte sich der MAP und die Katecholamine konnten ausgeschlichen werden. Das prompte Ansprechen des systolischen Blutdrucks auf ILE ist auch in der Literatur bei Trizyklika-Intoxikationen beschrieben (5).

Bei unserer Patientin lässt sich nicht abschliessend beurteilen, ob die Besserung auch ohne intravenöse Lipidinfusion eingetreten wäre. Der zeitliche Zusammenhang der hämodynamischen und rhythmogenen Stabilisierung und der Verabreichung der Lipidemulsion sprechen aber für die Wirkung der ILE.

### **Schlussfolgerungen für die Praxis**

Dank des nebenwirkungsarmen Profils sollte die Verabreichung einer Lipidemulsion bei Vergiftungen durch Trizyklika in Betracht gezogen werden, auch wenn das Präparat nicht ausdrücklich für diese Indikation zugelassen ist („Off Label Use“), sofern die etablierten Therapien nicht ausreichen.

#### **Geeignete in der Schweiz verfügbare Präparate**

SMOFlipid®

Lipofundin® MCT/LCT 20%

ClinOleic® 20%

### **Referenzen**

- 1) Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous Lipid Emulsion for the Treatment of Drug Toxicity. J Intensive Care Med 2014;29(2):59-70.
- 2) Gutscher K, Rauber-Lüthy C, Haller M, Braun M, Kupferschmidt H, Kullak-Ublick GA, Ceschi A. Patterns of toxicity and factors influencing severity in acute adult trimipramine poisoning. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(1):227-35.

- 3) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses--a retrospective cohort study. *Clin Toxicol* 2011;49(9):846-53.
- 4) Shannon MW. Duration of QRS disturbances after severe tricyclic antidepressant intoxication. *J. Toxicol. Clin. Toxicol* 1992;30(3):377-86.
- 5) Cave G, Harvey M, Wilers J, Uncles D, Meek T, Picard J, Weinberg G. LIPAEMIC Report: Results of Clinical Use of Intravenous Lipid Emulsion in Drug Toxicity Reported to an Online Lipid Registry. *J Med Toxicol* 2014;10(2):133-42.

#### Weitere Referenzen

- Nelson LS, Lewin AN, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Medical, New York; 9th Ed., 2011; p520-2.
- Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117(1):180-7.
- Cole JB, Ellsworth H, Engebretsen KM, Stellpflug SL. Failure of high dose insulin and intravenous fat emulsion in 2 patients with poison-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol* 2011;49:537-8.
- Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treatment with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130(2):e432-8.
- Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-6.
- Levine M, Skolnik A, Levitan R, Pizon AF. Assessing the prevalence of pancreatitis following resuscitative use of intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol* 2012;50(7):681. [Abstract 238 NACCT Congress 2012]
- Levine M, Graeme K, Skolnik A. Pancreatitis following treatment with intravenous lipid emulsion therapy for severe TCA toxicity. *Clin Toxicol* 2012;50(7):684. [Abstract 245 NACCT Congress 2012]